

## LIMITACIONES MÁS FRECUENTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ASIGNACIÓN ALEATORIA (ECA) EN EL ÁREA DE MEDICINA INTERNA

JORGE HERNANDO DONADO GÓMEZ<sup>1</sup>, LAURA NATALY HIGUITA DUQUE<sup>2</sup>, JUAN JOSÉ CASTRO PALACIO<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Médico Internista Magíster Epidemiología Clínico. Hospital Pablo Tobón Uribe.

<sup>2</sup>Medellín, Colombia. Profesor Titular Universidad Pontificia Bolivariana.

<sup>3</sup>Estudiantes de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: Jorge Hernando Donado Gómez. [jdonado@hptu.org.co](mailto:jdonado@hptu.org.co).

Fecha recibido: Febrero 2015

Fecha aceptado: Junio 2015

### Resumen

**Introducción:** Los ensayos clínicos controlados son el mejor diseño epidemiológico para evaluar la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones y medicamentos. A pesar de ser estudios con asignación aleatoria, los ensayos clínicos presentan limitaciones que pueden disminuir la validez clínica de estos y la aplicabilidad en ciertos grupos de poblaciones. El objetivo del estudio es describir las limitaciones que reportan los autores de los ECA en la publicación de las 4 revistas médicas generales de alto factor de impacto.

**Metodología:** Estudio de carácter observacional, descriptivo. Se escogió una muestra por conveniencia de 30 estudios en total pertenecientes al área de medicina interna y se describieron las limitaciones que expresaban los autores en la discusión del artículo. Todos los artículos pertenecientes a revistas médicas de alto factor de impacto publicados en los últimos 3 años.

**Resultados:** Un total de 30 artículos de ensayos clínicos aleatorizados fueron incluidos en la revisión. Se identificaron en total 11 categorías de limitaciones diferentes; en orden de frecuencia son: atribuible a la intervención (16,3%), validez externa por población (13,1%), duración del seguimiento (13,1%), co-intervenciones (11,4%), suspensión de la intervención o retiro de los participantes durante el estudio (11,4%), medición del desenlace (9,8%), ausencia de limitaciones (9,8%), tamaño de la muestra (6,5%), identificación de los efectos adversos serios (4,9%), ausencia de grupo placebo (1,63%), y por último limitación atribuible a la metodología del ensayo (1,63%).

**Conclusiones:** En la serie de ECA revisados; la limitación más frecuente parte de la intervención, seguida de las que afectan la aplicabilidad clínica.

**Palabras clave:** Ensayo clínico, Metodología, Medicina Interna, Estudios de intervención, Generalización.

## MOST FRECUENT LIMITATIONS ON RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

### Abstract

**Introduction:** Actually the best way to review efficacy and safety of Randomized Clinical Trials (RCT) of any therapeutic intervention. Despite randomization (reported as most important way to ensure external validity), RCT have limitations, these could carry weight on its clinical applicability. Authors of this search described limitations reported originally by each RCT authors of 4 important journals.

**Methods:** An observational and descriptive study with a total of 30 internal medicine trials as sample. All the trials published in the last 3 years in the most important journals. 11 categories of limitations were identified and statistically analyzed with relative and absolute frequency.

**Outcomes:** A total of 30 RCT were included in the revision. Were identified 11 categories of different limitations, in order of frequency: attributable to the intervention (16,3%), external validity by population (13,1%), duration of follow-up (13,1%), co-intervention (11,4%), suspension of the intervention or withdraw of the participants during the study (11,4%), outcomes measurement (9,8%), trials without limitations (9,8%), sample size (6,5%), serious adverse events (4,9%), trials without placebo (1,63%), and limitation about trials methods (1,63%).

**Conclusion:** In a total of 30 RCT, the most frequent limitation is attributable to the intervention followed by external validity.

**Keywords:** Clinical Trials, Methodology, Internal medicine, Intervention Studies, Generalization.

## FREQUENTES LIMITAÇÕES NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM DISTRIBUIÇÃO ALEATÓRIA (ECA) NA ÁREA DE MEDICINA INTERNA

### Resumo

**Introdução:** Os ensaios clínicos controlados são o melhor desenho epidemiológico para avaliar a eficácia e segurança de novas intervenções e medicamentos. Apesar de ser estudos randomizados, os ensaios clínicos têm limitações que podem reduzir a validade clínica e aplicabilidade destes em certos grupos populacionais. O objetivo do estudo é descrever as limitações relatadas pelos autores de ensaios clínicos randomizados na publicação das 4 revistas médicas gerais de elevado fator de impacto.

**Metodologia:** Estudo descritivo e observacional. Uma amostra por conveniência foi escolhida entre 30 estudos, todos eles pertencentes à área da medicina interna e foram descritas as limitações que os autores mencionaram na discussão do artigo. Todos os artigos são de revistas médicas de elevado fator de impacto publicadas nos últimos 3 anos.

**Resultados:** Um total de 30 artigos de ensaios clínicos aleatórios foi incluído na revisão. Um total de 11 categorias diferentes de limitações foi identificado; em ordem de frequência elas são: atribuível à intervenção (16,3%), validade externa pela população (13,1%), duração do seguimento (13,1%), co-intervenções (11,4%), suspensão da intervenção ou saída dos participantes durante o estudo (11,4%), medição do resultado (9,8%), ausência de limitações (9,8%), tamanho da amostra (6,5%), identificação dos efeitos adversos graves (4,9%), ausência do grupo placebo (1,63%) e, finalmente, a limitação atribuível à metodologia do ensaio (1,63%).

**Conclusão:** Na série de ECA revisados, a limitação mais frequente parte da intervenção, seguida por aqueles que afetam a aplicabilidade clínica.

**Palavras-chave:** Ensaio clínico, Metodologia, Medicina Interna, Estudos de intervenção, generalização.

## Introducción

Los ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) son estudios controlados que se utilizan para evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones en una población específica, siendo los diseños que más se acercan a un experimento por el control de las condiciones bajo las que se realiza el estudio y son los mejores en establecer relaciones causa-efecto, además de proveer la mejor evidencia de la eficacia en las medidas terapéuticas específicas (1).

Este tipo de estudio tiene características en su diseño metodológico para limitar el riesgo de sesgos y la validez externa (asignación aleatoria de las intervenciones, presentar grupo control que puede ser grupo sin intervención, placebo o intervención estándar, etc.) sin embargo la existencia de sesgos de diferente tipo e intensidad afecta la validez de los ECAs (2).

Además, los estudios clínicos presentan limitaciones y son factores que actúan como impedimento y reducen la aplicabilidad clínica del estudio realizado (3). Aunque el valor de los resultados de este tipo de artículos se ven influenciados por varios elementos que lo conforman, el riesgo de sesgos influye ampliamente en el desarrollo intrínseco de cada uno de los ensayos; ésta se define como la fiabilidad de los hallazgos del ensayo en relación con la población del mismo estudio (1), y por la aplicabilidad clínica que es la capacidad de extrapolar los resultados a otras poblaciones (4).

La validez de los resultados puede estar limitada cuando estos no pueden ser utilizados para predecir los beneficios en un futuro en los pacientes que reciban la intervención. (5) En la revisión bibliográfica en bases de datos no se ha encontrado con estudios previos que especifiquen la frecuencia de limitaciones dentro de ensayo clínicos con asignación aleatoria. El objetivo de este estudio es describir las limitaciones que reportan los autores de los ECA en la publicación de revistas médicas generales de alto factor de impacto.

## Metodología

Se realizó un estudio de carácter observacional descriptivo. Se escogió una muestra por conveniencia de 30 ensayos clínicos controlados relacionados con el área de medicina interna de las cuatro revistas médicas generales con mayor impacto: New England Journal of Medicine (NEJM), The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, British Medical Journal (BMJ) y que hayan sido publicados en los últimos 3 años (2012 a 2014).

Las limitaciones fueron identificadas en forma ciega e

independiente por dos autores (LH y JJC) y tabuladas en una base de datos de Excel; las discrepancias se intentaron resolver por consenso y en caso de persistir las diferencias un tercer investigador (JHDG) las resolvió, adicionalmente se empleó el estadístico Kappa para evaluar la concordancia de los investigadores en la identificación de las limitaciones. Para el análisis estadístico se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Se considera una investigación sin riesgo de acuerdo con la Resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993, según el artículo 11.

## Resultados

En total se revisaron 30 ensayos clínicos con asignación aleatoria de las revistas con alto factor de impacto entre los años 2012-2014. Se identificaron 61 limitaciones que se agruparon en 11 categorías (Tabla 1).

**Tabla 1.** Categorías de las limitaciones presentadas en la discusión de los experimentos clínicos por los autores.

Categorización de las limitaciones presentadas por los autores en la discusión de sus ECAs.

TIPO DE LIMITACIÓN	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS DE ARTICULOS *
Atribuibles a la intervención	Tiempo de inicio de la intervención inadecuado	6,7
	Dosis insuficiente	6,8,9
	Especificidad de la intervención	10,11
	No cegamiento	12,13,14
Validez externa por población	Por género o edad	8,15,16
	Personas de alto riesgo	6,17
	Comorbilidades concomitantes	13,18,19
Duración del seguimiento	Exposición de corta duración	7,8,11,12,20,32,33,34
Co-intervenciones		9,11,13,24,34,35
Suspensión de la intervención o retiro de los participantes durante el estudio		9,15,27,28,36,37,38
Medición de desenlace	Desenlace subjetivo	35
	Desenlace clínicamente no significativo:	39
	Medición incompleta	37,28
	Medición en condiciones no ideales	11
	Múltiples desenlaces	7
Tamaño de la muestra	No se logró tamaño muestral planeado	15
	Pocos pacientes	12,37
Identificación de efectos adversos serios	Tamaño de la muestra y duración insuficientes	32,16
	Definición estándar y EA subjetivos	12
Ausencia de grupo placebo		46
Atribuible a la metodología del ensayo	Diferencias entre las características basales	27
Sin limitaciones		40-45

\* Según su orden de aparición en la bibliografía

La concordancia entre los autores fue  $k = 0.80$  IC 95% (0.69 – 0.91). Las categorías referentes a la intervención del estudio son las más frecuentes con el 16,3% del total y en el 33,3% de los estudios. Dentro de esta se encontraron diferentes categorías: tiempo de inicio de la intervención inadecuado (6,7); dosis insuficiente (6,8,9); especificidad de la intervención (10,11); y no cegamiento (9,12-14).

La segunda limitación más frecuente fue la aplicabilidad clínica por criterios de elegibilidad con el 13,1% del total y en el 26,6% de todos los estudios, las categorías identificadas fueron por género ó edad (8,15,16) personas de alto riesgo (6,17) y comorbilidades concomitantes (13,18,19).

En el tercer lugar está la corta duración del seguimiento que representa el 13,1% de todas las limitaciones y el 26,6% de los ensayos: (7,8,11,12,18,20-22).

Le sigue la limitación por Co-intervención (9,11,13,22-25), esta representa el 11,4% de las limitaciones y estuvo presente en el 23,3% de los estudios.

En el quinto lugar se encuentra la suspensión de la intervención o retiro de los participantes durante el estudio (9,14,15,17,26-28) representa el 11,4% de todas categorías y el 23,3% de los estudios. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características de las limitaciones presentadas en la discusión de los experimentos clínicos por los autores.

CLASE DE LIMITACIÓN		FR (%) N= 61 Limitaciones	FR (%) N=30 estudios*
1	Atribuible a la intervención	16,3	33,3
2	Aplicabilidad clínica por criterios de elegibilidad	13,1	26,6
3	Duración del seguimiento	13,1	26,6
4	Co-intervenciones	11,4	23,3
5	Suspensión de la intervención o retiro de los participantes durante el estudio	11,4	23,3
6	Medición de desenlace	9,8	20
7	Sin limitaciones	9,8	20
8	Tamaño de la muestra	6,5	13,3
9	Identificación de efectos adversos serios	4,9	10
10	Ausencia de grupo placebo	1,63	3,3
11	Atribuible a la metodología del ensayo	1,63	3,3

\*Cada estudio puede tener más de una limitación.  
FR = frecuencia relativa.

## Discusión

El objetivo principal de este estudio fue identificar la frecuencia y tipos de limitaciones en los ensayos clínicos de asignación aleatoria en el área de medicina interna que describen los autores en la discusión del artículo. Se encontró que el tipo más frecuente es la relacionada con la forma de aplicar la intervención, presente en un 16,3% con respecto al total de limitaciones y en un tercio de los estudios revisados, esto se debe a 4 causas, entre las cuales está el tiempo prolongado de inicio de la intervención comparado con el tiempo de evolución de la patología, la utilización de dosis subterapéuticas que no ejercían la mayor eficacia frente a la enfermedad, la variabilidad de métodos para ejecutar la intervención hace que no se puedan extrapolar los resultados en otro tipo de poblaciones, y por último la ausencia de cegamiento que puede influir en los desenlaces del estudio. La segunda limitación más frecuente es aplicabilidad clínica por criterios de elegibilidad presente en un 26,6% de los estudios, debido a la exclusión de tipos de población dependiendo de género y edad, población de alto riesgo para la intervención y comorbilidades preexistentes. La tercera categoría más frecuente fue la corta duración del seguimiento postintervención presente en un 13,1% de las limitaciones y 26,6% con respecto al total de los estudios, que no permitió valorar la magnitud de los resultados a largo plazo. La clase menos frecuente fue la atribuible a la metodología del ensayo en un 3,3% de los estudios y 1,63% de la naturaleza de su categoría y se debe al desbalance en las características basales de ambos grupos aleatorizados.

El reporte de las limitaciones en los ECA es importante para poner en contexto los resultados de la investigación, interpretar la validez de los resultados y la credibilidad de las conclusiones (29). En las guías GRADE del 2011, se clasifican las limitaciones de los ECA en 5 grupos; la falta de ocultamiento a la asignación, la ausencia de cegamiento, contabilidad incompleta de los participantes y eventos del estudio, reporte incompleto o ausente de los resultados, y por ultimo otros tipos de limitaciones (30), estas categorías que se exponen en las guías están basadas en la evaluación del riesgo de sesgos de los ECA, a diferencia de nuestro estudio que se apoya en las limitaciones establecidas en la discusión de cada uno de la serie de artículos de investigación en una sola área (medicina interna). Dentro de las similitudes de la guía GRADE con las categorías encontradas en nuestro estudio, se comparten la presencia de 3 categorías la falta de seguimiento de la población de estudio, la cual es de corta duración, la ausencia de cegamiento de la intervención y la suspensión de la intervención o retiro de los participantes durante el estudio. Todo esto cobra importancia en las medidas a tomar para la realización de ensayos clínicos con asignación aleatoria y disminución de la frecuencia de este tipo de problemas

(31), encontramos que las limitaciones en cuanto al riesgo de sesgos del ECA son las menos frecuentes, lo cual apoya la evidencia de ser un diseño metodológico muy sólido.

Un posible limitante de este estudio fue la exclusión de ECA que no estuvieran relacionados con el área de medicina interna de manera que esta información no puede extrapolarse a ensayos realizados bajo otras ramas de la salud.

Los hallazgos encontrados permiten establecer algunos de los factores que actúan como impedimento y reducen la aplicabilidad clínica del estudio, de esta manera se podrá tener una visión más concreta en el momento de realizar una lectura crítica y saber los datos que son útiles en la práctica clínica.

En conclusión en esta serie de ECA la categoría más influyente es la atribuible a la intervención.

En resumen, se presenta evidencia empírica de las limitaciones más frecuentes que se reportan en los ensayos clínicos de cuatro revistas médicas generales en el área de la medicina interna.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Este estudio contó con el apoyo del Hospital Pablo Tobón Uribe y la Universidad Pontificia Bolivariana.

## Referencias

- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(23):c869-c869.
- Ferreira CA, Loureiro CAS, Saconato H, Atallah AN. Assessing the risk of bias in randomized controlled trials in the field of dentistry indexed in the Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) database. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(2):85-93.
- Cals JWL, Kotz D. Effective writing and publishing scientific papers, part VI: discussion. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [cited 2014];66(10):1064. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993311>
- Allen K, Zoellner J, Motley M, Estabrooks P a. Understanding the Internal and External Validity of Health Literacy Interventions: A Systematic Literature Review Using the RE-AIM Framework. *J Health Commun*. 2011;16(sup3):55-72.
- Sedgwick P. Generalisation and extrapolation of study results. *BMJ*. 2013;346(10):f3022-f3022.
- Lexis CH, van der Horst IC, Lipsic E, et al. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: The gips-iii randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1526-35.
- Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: The immediate randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(18):1925-33.
- Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: The physicians' health study ii randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(17):1751-60.
- Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: The omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (opera) randomized trial. *JAMA*. 2012;308(19):2001-11.
- Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401.
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to pcsk9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: The gauss randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-506.
- Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15.
- Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al. Peginesatide for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*. 2013;368(4):320-32.
- Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin e and memantine on functional decline in alzheimer disease: The team-ad va cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014;311(1):33-44.
- Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9936):2232-7.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-8.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1491-501.
- Lincoff A, Tardif J, Schwartz GG, et al. Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: The alecardio randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1515-25.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-309.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355-65.
- Steg P, Mehta SR, Pollack CV, Jr, et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-st-segment elevation acute coronary syndromes: The tao randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(11):1145-55.



25. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.
26. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-87.
27. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
28. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JP, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: The aquarius randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(11):1135-44.
29. Ioannidis JP a. Limitations are not properly acknowledged in the scientific literature. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2007 [cited 2014];60(4):324-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346604>
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 [cited 2014];64(4):407-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
31. Viramontes JL, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón pedro, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex*. 2004;Vol. 46(6).
32. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];369(16):1522-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992557>
33. Roe MT, Armstrong PW, Fox K a, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [cited 2014];367(14):1297-309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22920930>
34. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];369(14):1317-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601>
35. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];368(25):2355-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713578>
36. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];368(14):1279-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432189>
37. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];368(4):320-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343062>
38. Brighton T a, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [cited 2014];367(21):1979-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121403>
39. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];368(6):513-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388003>
40. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [cited 2014];370(15):1402-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716681>
41. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [cited 2014];370(19):1809-19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678979>
42. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];369(14):1327-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602>
43. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2014];369(20):1883-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224622>
44. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
45. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 [cited 2014];380(9858):1995-2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141812>
46. Wise R, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 17 [cited 2014];30;369(16):1491-501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992515>